

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PCTWORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6: A61K 31/445	A1	(11) International Publication Number: WO 96/12489
		(43) International Publication Date: 2 May 1996 (02.05.96)

(21) International Application Number: PCT/US95/13035

(22) International Filing Date: 13 October 1995 (13.10.95)

(30) Priority Date:

08/326,412	20 October 1994 (20.10.94)	US
08/326,413	20 October 1994 (20.10.94)	US

(71) Applicant: ELI LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(72) Inventors: BRUNS, Robert, Frederick, Junior; 11415 Lakeshore Drive East, Carmel, IN 46033 (US). GEHLERT, Donald, Richard; 1440 Broadway, Indianapolis, IN 46202 (US). HOWBERT, James, Jeffry; 12740 Northeast 30th Street, Bellevue, WA 98005 (US). LUNN, William, Henry, Walker; 1141 East 80th Street, Indianapolis, IN 46240 (US).

(74) Agent: LAMMERT, Steven, R.; Barnes & Thornburg, 1313 Merchants Bank Building, 11 South Meridian Street, Indianapolis, IN 46024 (US).

(81) Designated States: AL, AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, UG, UZ, VN, OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO patent (KE, MW, SD, SZ, UG).

Published*With international search report.**Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.*

(54) Title: BICYCLIC NEUROPEPTIDE Y RECEPTOR ANTAGONISTS

(57) Abstract

This invention provides methods for treating or preventing a condition associated with an excess of neuropeptide Y which methods comprise administration of one or more substituted benzofurans, benzothiophenes or indoles.



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



⑪ Veröffentlichungsnummer: **0 448 765 A1**

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

① Anmeldenummer: 90106200.0

⑥ Int. Cl. 6: **A61K 31/415, A61K 31/44**

② Anmeldetag: 30.03.90

③ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
02.10.91 Patentblatt 91/40

④ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

⑦ Anmelder: HEUMANN PHARMA GMBH & CO
Heideloffstrasse 18 - 28
W-8500 Nürnberg 1(DE)

⑧ Erfinder: Michel, Martin C., Dr.
Bochumer Strasse 10
W-4300 Essen 14(DE)
Erfinder: Möradorf, Johann Peter, Dr.,
Dipl.-Chem.
Sportplatzstrasse 4
W-8506 Langenzenn(DE)

Erfinder: Engler, Heidrun, Dr.
Ringstrasse 23

W-8501 Cadolzburg(DE)

Erfinder: Schickaneder, Helmut, Dr.,
Dipl.-Chem.

Wiesenstrasse 16

W-8501 Eckental(DE)

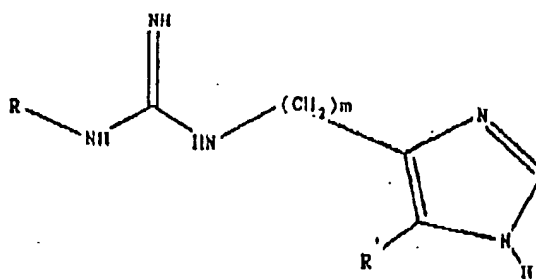
Erfinder: Ahrens, Kurt-Henning, Dr.
Trüdelmarkt 42

W-8500 Nürnberg(DE)

⑩ Vertreter: Kraus, Walter, Dr. et al
Patentanwälte Kraus, Weisert & Partner
Thomas-Wimmer-Ring 18
W-8000 München 22(DE)

④ Verwendung von Guanidinderivaten zur Herstellung eines Arzneimittels mit NPY-antagonistischer Wirkung.

⑦ Beschrieben wird die Verwendung von Guanidinderivaten mit dem Grundgerüst



(II)

zur Herstellung eines Arzneimittels mit NPY-antagonistischer Wirkung und insbesondere zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung des Bluthochdruckes.

EP 0 448 765 A1

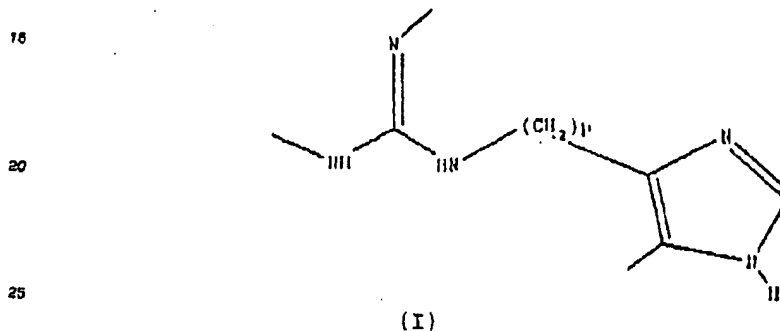
EP 0 448 765 A1

Neuropeptid Y (NPY) ist ein Peptid aus 36 Aminosäuren, das ursprünglich aus Schweinehirnen isoliert wurde (Tatemoto K., Proc. Natl. Sci., USA 79, 5485 (1982)), aber auch beim Menschen im zentralen und peripheren Nervensystem gefunden wurde.

Zusammen mit Noradrenalin steuert NPY den vaskulären sympathischen Tonus. Die systemische Anwendung vom NPY führt zu einem langanhaltenden Anstieg des Gefäßwiderstandes. Von Boublik et al. (Boublik, J.H.; Scott, N.A.; Brown, M.R. und Rivier, J.E., J. Med. Chem. 32, 597 (1989)) wurde auch die Beteiligung von NPY bei der Entstehung des Bluthochdruckes nachgewiesen.

NPY-Antagonisten stellen daher einen potentiellen neuen Weg in der Behandlung des Bluthochdruckes dar. Bisher waren jedoch keine NPY-Antagonisten bekannt.

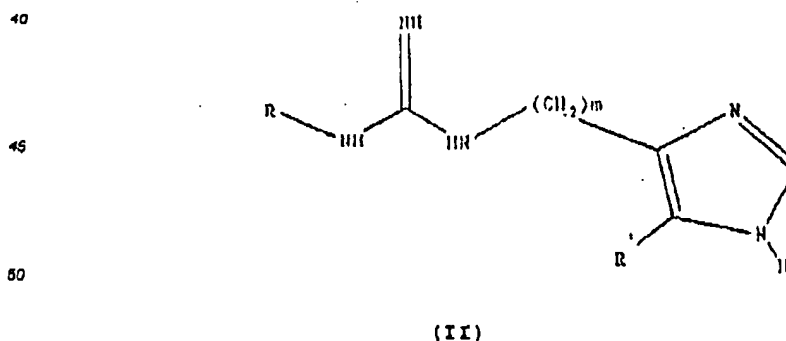
Aus den DE-OS'en 35 12 084, 35 28 214, 35 28 215 und 36 31 334 sowie der EP-OS 0 189 845 sind bereits Guanidinderivate mit folgender Grundstruktur



bekannt, welche Histamin-H₂-agonistische und Histamin-H₁-antagonistische Wirkungen haben. Nach den Angaben dieser Druckschriften eignen sich diese Verbindungen aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften als Cardiotonika, d.h. die Kontraktionskraft des Herzens steigernde Verbindungen. Demgemäß werden sie für die Therapie der akuten und der chronischen Herzinsuffizienz vorgeschlagen.

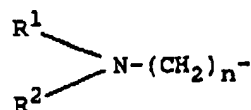
Es wurde nun gefunden, daß überraschenderweise die vorstehend beschriebenen Verbindungen unabhängig von der oben aufgeführten cardiotonischen und positiv inotropen Wirkung auch Neuropeptid-Y-antagonistische Wirkungen aufweisen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung von Guanidinderivaten der allgemeinen Formel II



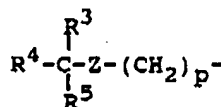
55 in der R die Gruppierung

EP 0 448 785 A1



5

bedeutet, wobei R^1 für eine unsubstituierte oder eine ein- oder zweifach mit Halogenatomen, C_1 - C_3 -Alkylgruppen oder C_1 - C_3 -Alkoxygruppen substituierte Phenylgruppe oder einen unsubstituierten oder einen
 10 ein- oder zweifach mit Halogenatomen, C_1 - C_3 -Alkylgruppen oder C_1 - C_3 -Alkoxygruppen substituierten Pyridinring steht, R^2 für ein Wasserstoffatom, eine C_1 - C_3 -Alkylgruppe, eine gegebenenfalls ein- oder zweifach mit Halogenatomen, C_1 - C_3 -Alkylgruppen, C_1 - C_3 -Alkoxygruppen substituierte Phenylgruppe oder eine unsubstituierte oder ein- oder zweifach mit Halogenatomen, C_1 - C_3 -Alkylgruppen oder C_1 - C_3 -Alkoxygruppen substituierte Benzyl- oder Heteroaryl-methylgruppe steht und n den Wert 2, 3 oder 4 hat, oder
 15 in der R die Gruppierung



20

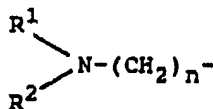
bedeutet, worin R^3 für einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach mit Halogenatomen, C_1 - C_3 -Alkylgruppen oder C_1 - C_3 -Alkoxygruppen substituierten Phenylring oder Pyridinring steht, R^4 ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls ein- oder zweifach mit Halogenatomen, C_1 - C_3 -Alkylgruppen oder C_1 - C_3 -Alkoxygruppen substituierte Phenylgruppe bedeutet, R^5 für ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Hydroxygruppe und Z für eine Einfachbindung, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom stehen und p den Wert 2
 25 oder 3 hat,

30 m den Wert 2 oder 3 hat und R' ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet, sowie der physiologisch annehmbaren Salze davon zur Herstellung eines Arzneimittels mit NPY-antagonistischer Wirkung.

Aufgrund der Neuropeptid-Y-antagonistischen Wirkung der erfindungsgemäß in Betracht gezogenen Substanzen sind diese insbesondere zur Behandlung des Bluthochdrucks geeignet.

35 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung der oben definierten Guanidinderivate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung des Bluthochdrucks.

In der oben angegebenen allgemeinen Formel II kann R die Gruppierung



40

45

bedeuten. In dieser Gruppierung steht R^1 für eine unsubstituierte oder eine ein- oder zweifach substituierte Phenylgruppe. Im Falle der Substitution kommen insbesondere 1 bis 2 Halogenatome, wie Fluor-, Chlor- oder Bromatome, vorzugsweise Fluor- oder Chloratome, 1 bis 2 C_1 - C_3 -Alkylgruppen, vorzugsweise Methyl- oder Ethylgruppen, und 1 bis 2 C_1 - C_3 -Alkoxygruppen, wie Methoxy- oder Ethoxygruppen, in Betracht. Im
 50 Falle der Einfachsubstitution wird die Substitution in 4-Position und im Falle der Zweifachsubstitution die Substitution in 3- oder 4-Position bzw. 3- und 5-Position des Phenylrings bevorzugt.

Der Substituent R^1 kann weiterhin ein unsubstituierter oder ein ein- bis zweifach substituierter Pyridinring sein. Als Substituent des Pyridinrings kommen beispielsweise Halogenatome, wie Fluor-, Chlor- oder Bromatome, vorzugsweise Brom- oder Chloratome, ganz besonders bevorzugt Bromatome, C_1 - C_3 -Alkylgruppen, wie Methyl- oder Ethylgruppen, sowie C_1 - C_3 -Alkoxygruppen, wie Methoxy-, Ethoxy- oder Propoxygruppen, vorzugsweise Methoxygruppen, in Betracht.

55 Die Verknüpfung des durch R^1 angegebenen Pyridinrings mit dem Stickstoffatom in der Gruppierung R kann in 2-, 3- oder 4-Position des Pyridinrings erfolgen, wobei die 2- oder 3-Position bevorzugt wird. Dabei

EP 0 448 765 A1

wird die Verknüpfung in der 2-Position des Pyridinrings ganz besonders bevorzugt.

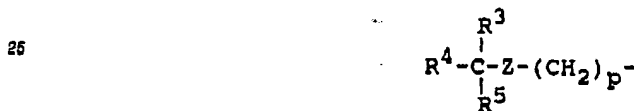
R² steht für ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₃-Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl-, Ethyl- oder Propylgruppe, eine Phenylgruppe, die unsubstituiert sein kann oder gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert, eine Benzylgruppe, die unsubstituiert oder ein- oder zweifach substituiert sein kann, oder eine Heteroarylmethylgruppe, die unsubstituiert sein kann oder ein- oder zweifach substituiert sein kann. Im Falle der Substitution kann die durch R² angegebene Phenylgruppe in der gleichen Weise und mit den gleichen Substituenten wie oben im Zusammenhang mit der Substitution der durch R¹ angegebenen Phenylgruppe beschrieben substituiert sein.

Im Falle der Substitution kann die Benzylgruppe mit 1 bis 2 Halogenatomen, wie Fluor-, Chlor- oder Bromatomen, vorzugsweise Chlor- oder Fluoratomen, oder C₁-C₃-Alkoxygruppen, wie Methoxy- oder Ethoxygruppen, vorzugsweise Methoxygruppen, substituiert sein. Im Falle der Einfachsubstitution der durch R² angegebenen Benzylgruppe ist der Substituent vorzugsweise in para-Position zur Methylengruppe gebunden, während im Falle der Zweifachsubstitution die 3- und 4-Position der Benzylgruppe bevorzugt wird.

Wenn R² eine Heteroarylmethylgruppe darstellt, dann ist diese Gruppe vorzugsweise eine Thiophenylmethyl-, Furanmethyl- oder Pyridinmethylgruppe. Auch die Heteroarylmethylgruppe kann unsubstituiert oder vorzugsweise ein- oder zweifach substituiert sein. Als Substituenten kommen Halogenatome, wie Fluor-, Chlor- oder Bromatome, C₁-C₃-Alkylgruppen, wie Methyl- oder Ethylgruppen, und lineare C₁-C₃-Alkoxygruppen, wie Methoxygruppen, in Betracht.

Der Index n hat den Wert 2, 3 oder 4, wobei der Wert 3 bevorzugt wird.

R kann weiterhin die Gruppierung



bedeuten. In dieser Gruppierung kann R³ eine unsubstituierte oder eine ein- oder zweifach substituierte Phenylgruppe oder einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach substituierten Pyridinring bedeuten. Im Falle der Substitution kommen insbesondere 1 bis 2 Halogenatome, wie Fluor-, Chlor- oder Bromatome, vorzugsweise Fluor- oder Chloratome, 1 bis 2 C₁-C₃-Alkylgruppen, vorzugsweise Methyl- oder Ethylgruppen, und 1 bis 2 C₁-C₃-Alkoxygruppen, wie Methoxy- oder Ethoxygruppen, in Betracht. Die Einfachsubstitution und die Zweifachsubstitution werden bevorzugt. Im Falle der Einfachsubstitution wird die Substitution in 4-Position und im Falle der Zweifachsubstitution wird die Substitution in 3- und 4-Position des Phenylrings bevorzugt. Der Substituent R³ kann weiterhin ein unsubstituierter oder ein ein- oder zweifach substituierter Pyridinring, vorzugsweise ein unsubstituierter Pyridinring oder ein einfach substituierter Pyridinring sein. Als Substituenten des Pyridinrings kommen beispielsweise Halogenatome, wie Fluor-, Chlor- oder Bromatome, vorzugsweise Brom- oder Chloratome, ganz besonders bevorzugt Bromatome, C₁-C₃-Alkylgruppen, wie Methyl- oder Ethylgruppen, sowie C₁-C₃-Alkoxygruppen, wie Methoxy-, Ethoxy- oder Propoxygruppen, vorzugsweise Methoxygruppen, in Betracht.

Die Verknüpfung des durch R³ angegebenen Pyridinrings mit dem Kohlenstoffatom in der Gruppierung R kann in 2-, 3- oder 4-Position des Pyridinrings erfolgen, wobei die 2- oder 3-Position bevorzugt wird. Dabei wird die Verknüpfung in der 2-Position des Pyridinrings ganz besonders bevorzugt.

R⁴ bedeutet ein Wasserstoffatom oder eine unsubstituierte oder eine ein- oder zweifach substituierte Phenylgruppe. Im Falle der Substitution ist die durch R⁴ angegebene Phenylgruppe in der gleichen Weise substituiert wie die durch R³ angegebene Phenylgruppe. R⁵ bedeutet ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Hydroxygruppe. Z stellt eine Einfachbindung, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom dar, während p den Wert 2 oder 3 hat.

In der allgemeinen Formel II hat m den Wert 2 oder 3, vorzugsweise 3, und R¹ bedeutet ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, vorzugsweise ein Wasserstoffatom.

Erfindungsgemäß wird die Verwendung von Guanidinderivaten der oben angegebenen allgemeinen Formel II bevorzugt, bei denen R für eine der Gruppen

2-(Diphenylmethoxy)ethyl, 2-[Bis-(4-fluorphenyl)-methoxy]ethyl,
2-[Bis-(4-chlorphenyl)-methoxy]ethyl,
3-(4-Fluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl,
3-(3,4-Difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl,

EP 0 448 765 A1

- 3-(3,5-Difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl,
 3-(4-Chlorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl,
 3-(3,4-Dichlorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl,
 3-(4-Fluorphenyl)-3-(pyridin-3-yl)propyl,
 5 2-[N-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-benzylamino]ethyl
 2-[N-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-(4-chlorbenzyl)amino]ethyl
 4-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)butyl,
 3-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)propyl,
 4-(5-Brom-pyridin-2-yl)butyl,
 10 3-(5-Brom-pyridin-2-yl)propyl,
 3-(4-Chlorphenyl)-3-phenylpropyl,
 3-(4-Fluorphenyl)-3-phenylpropyl,
 3,3-Bis-(4-fluorphenyl)propyl odor
 3,3-Bis-(4-chlorphenyl)propyl
 15 steht.

Ganz besonders wird die Verwendung der nachstehend angegebenen Einzelverbindungen bevorzugt:

- N¹-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-[(pyridin-3-yl)methylthio]ethyl]-guanidin
 N¹-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N²-(3,3-diphenylpropyl)-guanidin
 N¹-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-[(pyridin-2-yl)amino]ethyl]-guanidin
 20 N¹-[3-[(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)amino]propyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin
 N¹-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-(diphenylmethoxy)ethyl]-guanidin (Verbindung A)
 N¹-[3-(3,5-Difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin (Verbindung B)
 N¹-[2-[N-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-benzylamino]ethyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin
 (Verbindung C)
 25 N¹-[4-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)butyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin (Verbindung D)

Bei den erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen handelt es sich um bekannte Verbindungen, die nach den in den oben angegebenen Druckschriften beschriebenen Verfahren herstellbar sind.

- Die Neuropeptid-Y-antagonistische Wirkung der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen wurde anhand der Methode von Motulsky und Michel (Motulsky, H.J., Michel, M.C., Am. J. Physiol. 255, 880
 30 (1988)) nachgewiesen.

Bei dieser Methode wird der durch NPY induzierte Anstieg der intrazellulären Ca⁺⁺-Konzentration in HEL-Zellen (Human Erythroleukemia-Zellen) fluorimetrisch mit Fura-2 als Indikator gemessen. Unter den gegebenen Bedingungen bewirkt NPY einen konzentrationsabhängigen Anstieg der intrazellulären Ca⁺⁺-Konzentration über die Stimulation des spezifischen NPY-Rezeptors.

- 35 Zur Messung der Hemmwirkung der zu testenden Antagonisten werden diese in Konzentrationen von 10⁻⁴ bis 10⁻⁶ dem Inkubationsmedium zugesetzt. Dann wird erneut eine NPY-Wirkungskurve bestimmt.

Die erfindungsgemäß verwendeten Guanidinverbindungen verschieben die NPY-Konzentrationswirkungskurve nach rechts. Die Rechtsverschiebung ist nach Schild-Plot-Analyse kompetitiv. Die Substanzen antagonisieren demnach die NPY-Wirkung durch Konkurrenz am spezifischen NPY-Rezeptor.

- 40 Die folgende Tabelle gibt die Meßwerte als pA₂-Werte wieder:

45

50

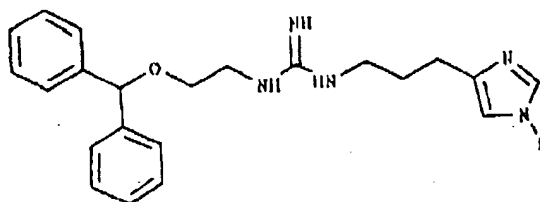
55

EP 0 448 785 A1

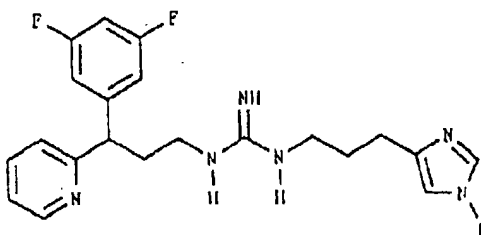
Verbindung	PA ₂ Hemmung des Ca ⁺⁺ -Anstieges
A	4,0
B	4,72
C	5,88
D	5,04

Bei dem oben beschriebenen Test, deren Ergebnisse in der Tabelle dargestellt sind, wurden die folgenden Verbindungen verwendet:

Verbindung A: N¹-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-(diphenylmethoxy)ethyl]-guanidin

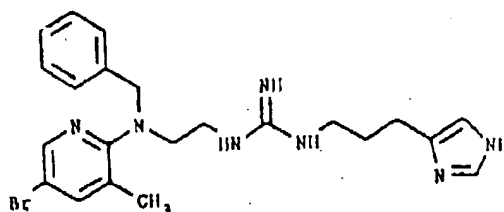
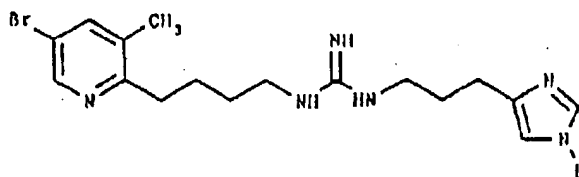


Verbindung B: N¹-[3-(3,5-Difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl]-N²-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-guanidin



Verbindung C: N¹-[2-[N-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)benzylamino]ethyl]-N²-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-guanidin

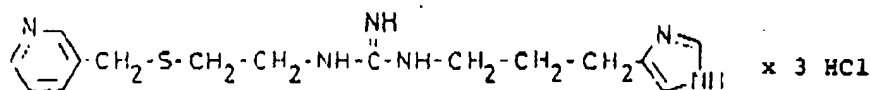
EP 0 448 765 A1

Verbindung D: N¹-[4-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)butyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin

Die Erfindung wird in den Beispielen beschrieben.

Beispiel 1

N¹-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-[(pyridin-3-yl)methylthio]ethyl]guanidin-trihydrochlorid



0,85 g (2 mmol) N-Benzoyl-N¹-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-[(pyrid-3-yl)methylthio]ethyl]guanidin werden 6 Stunden in 45 ml 18%iger Salzsäure unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten des Reaktionsansatzes wird die entstandene Benzoesäure durch Extraktion mit Ether entfernt, die wäßrige Phase im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 0,78 g (91%) trockenen, stark hygroskopischen Schaum.

C₁₅H₂₂N₆S · 3HCl (427,8)

Molmasse (MS): ber.: 318,16267; gef.: 318,16299

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 318(M⁺, 3), 168(17), 125(29), 95(51), 93(100), 92(57), 44(89).

EP 0 448 765 A1

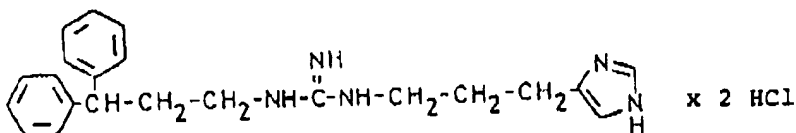
¹H-NMR-Daten

(d₆-DMSO, TMS als
interner Standard)

δ = 1,87 (m) 2 H,
2,62 (t) 2 H,
2,73 (t) 2 H,
3,0 - 3,7 (m) 4 H,
4,10 (s) 2 H,
7,3 - 8,3 (m) 6 H, 4 H
austauschbar mit D₂O
8,5 - 9,1 (m) 4 H, ppm.

Beispiel 2

N'-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N''-(3,3-diphenylpropyl)guanidin-dihydrochlorid



0,84 g (1,8 mmol) N-Benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-yl)propyl]-N''-(3,3-diphenylpropyl)guanidin werden in 45 ml 20%iger Salzsäure 7 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt wie in Beispiel 1.

Ausb.: 0,87 g (86%) hygroskopischer, nichtkristalliner Feststoff.

C₂₂H₂₇N₅ · 2HCl (434,4)

MS: m/z (rel. Int. [%]) = 382([M+K]⁺, 84), 167(54), 108(100), 91(60) (FAB-Methode).

¹H-NMR-Daten:

(d₆-DMSO, TMS
als interner Standard)

δ = 1,81 (m) 2 H,
2,27 (dt) 2 H,
2,68 (t) 2 H,
3,02 (m) 2 H,
3,16 (m) 2 H,
4,10 (t) 1 H,
7,15 - 7,6 (m) 13 H,
2 H, austauschbar mit
D₂O,
7,80 (m) 2 H, aus-
tauschbar mit D₂O,
8,99 (d) 1 H, ppm.

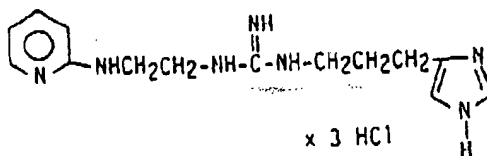
Beispiel 3

EP 0 448 765 A1

N¹-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-(pyridin-2-yl-amino)ethyl]-guanidin-trihydrochlorid

5

10



15

Aus 1,21 g (3,1 mmol) N¹-Benzoyl-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-N³-[2-(pyridin-2-yl-amino)ethyl]-guanidin und 20 ml konz. Salzsäure werden 0,93 g (78%) eines farblosen, hygroskopischen Feststoffes erhalten.
C₁₄H₂₄Cl₃N₇ (398,76)

20

¹H-NMR-Daten:

(CD₃OD, TMS als
interner Standard)

δ = 1,80 - 2,21 (m) 2 H,

2,69 - 3,00 (m) 2 H,

3,37 (t) 2 H,

3,57 - 3,83 (m) 4 H,

25

30

4,8 (breit) 8 H, aus-
tauschbar mit D₂O,

6,96 (t) 1 H,

7,22 (d) 1 H,

35

7,44 (s) 1 H,

7,83 - 8,16 (m) 2 H,

8,87 (s) 1 H, ppm.

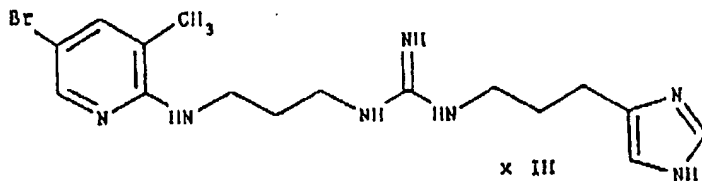
40

Beispiel 4

45

N¹-[3-[(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)amino]propyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin-hydroiodid

50



55

1,50 g (3,37 mmol) 3-[(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)amino]propyl]-isothiuroniumiodid und 0,42 g (3,37 mmol) 3-(1H-imidazol-4-yl)propylamin werden in 20 ml Acetonitril 3 Stunden unter Rückfluß gekocht.

EP 0 448 765 A1

Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedampft und der Rückstand an Kieselgel mit Ethylacetat/Methanol (70:30) als Laufmittel chromatographisch gereinigt. Die Hauptfraktion ergibt nach Eindampfen im Vakuum 0,41 g (23%) eines farblosen, amorphen Feststoffes.
 $C_{16}H_{25}BrJN_7$ (522,24)

¹H-NMR-Daten:

(CD₃OD, TMS als
 interner Standard)

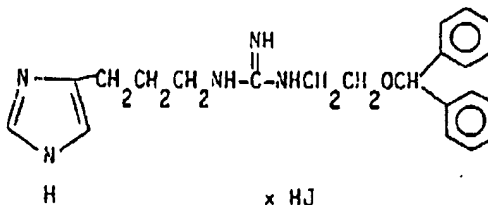
$\delta = 1,93$ (m) 4 H
 2,12 (s) 3 H
 2,69 (t) 2 H
 3,2 - 3,6 (m) 6 H
 4,9 (breit) 6 H,

austauschbar mit D₂O

6,95 (s) 1 H
 7,40 (d) 1 H
 7,69 (s) 1 H
 7,93 (d) 1 H, ppm.

Beispiel 5

N¹-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-(diphenylmethoxy)ethyl]-guanidin-hydroiodid



a) N¹-Benzoyl-N²-[2-(diphenylmethoxy)ethyl]-thioharnstoff

7,8 g (34 mmol) 2-(Diphenylmethoxy)-ethylamin und 5,6 g (34 mmol) Benzoylisothiocyanat werden in 60 ml Ethylacetat 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt, mit etwas Ethylacetat gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 11,1 g (83%) farblose Kristalle, FP. 126 - 127° C.

$C_{23}H_{22}N_2O_2S$ (390,5)

b) S-Methyl-N-[2-(diphenylmethoxy)ethyl]-isothiuroniumiodid

11,1 g (28 mmol) N¹-Benzoyl-N²-[2-(diphenylmethoxy)ethyl]-thioharnstoff werden in 200 ml Methanol und 60 ml Wasser mit 4,15 g (30 mmol) Kaliumcarbonat 40 Minuten gekocht. Nach Abdampfen der Lösungsmittel im Vakuum wird der Rückstand in 20 ml Wasser aufgenommen und die wässrige Phase viermal mit 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Ethanol aufgenommen und mit 2,1 ml (33 mmol) Methyljodid 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 11,4 g (94%) eines farblosen, hochviskosen Öls.

$C_{17}H_{21}JN_2OS$ (428,3)

c) N¹-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-(diphenylmethoxy)ethyl]-guanidin-hydroiodid

EP 0 448 765 A1

1,73 g (4 mmol) S-Methyl-N-[2-(diphenylmethoxy)ethyl]-isothiuroniumiodid und 0,50 g (4 mmol) 3-(1H-imidazol-4-yl)propylamin werden in 20 ml Acetonitril 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum und nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (80:20) als Laufmittel werden 1,41 g (70%) eines farblosen amorphen Feststoffs erhalten.

$C_{22}H_{28}N_5O$ (505,4)

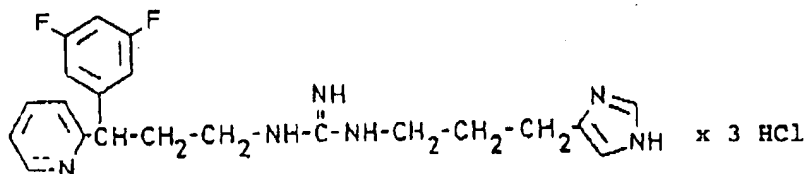
¹H-NMR-Daten:

(CD₃OD, TMS als
interner Standard)

δ = 1,7 - 2,1 (m) 2 H,
2,7 (t) 2 H,
3,1 - 3,8 (m) 6 H,
4,9 (breit) 5 H, aus-
tauschbar mit D₂O,
5,6 (s) 1 H,
7,0 (s) 1 H,
7,2 - 7,6 (m) 10 H
8,0 (s) 1 H, ppm.

Beispiel 6

N¹-[3-(3,5-Difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin-Trihydrochlorid



a) N¹-Benzoyl-N²-[3-(3,5-difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl]-N³-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin 1,24 g 3-(3,5-Difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propylamin und 1,59 g (5 mmol) N-Benzoyl-diphenylimidocarbonat werden in 20 ml Methylenchlorid 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der ölige Rückstand in 30 ml Pyridin aufgenommen und nach Zusatz von 0,65 g (5,2 mmol) 3-(1H-imidazol-4-yl)propylamin 45 Minuten auf 100°C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 5%iger Salzsäure aufgenommen und mit Ether extrahiert. Anschließend wird mit Ammoniak alkalisiert, mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Reaktionsprodukt wird durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel 60 PF₂₅₄ gipshaltig isoliert und gereinigt. (Fließmittel: Chloroform/Methanol, 99,5:0,5, Ammoniakatmosphäre). Nach Eindampfen der Eluate werden 1,3 g (52%) eines farblosen amorphen Feststoffs erhalten.

$C_{28}H_{28}F_2N_6O$ (502,6)

EP 0 448 785 A1

¹H-NMR-Daten:

(CDCl₃, TMS als
interner Standard)

δ = 1,96 (m) 2 H,
2,3 (breit) 1 H,
2,6 - 2,8 (m) 3 H,
3,34 (breit) 2 H,
3,5 (breit) 1 H,
3,9 (breit) 1 H,

4,17 (dd) 1 H,
6,6 - 7,8 (m) 11 H,
8,12 (d) 2 H,
8,58 (d) 1 H,
10,3 - 10,9 (breit)
1 H, austauschbar mit
D₂O, ppm.

b) N¹-[3-(3,5-Difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin
0,78 g (1,5 mmol) N¹-Benzoyl-N²-[3-(3,5-difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl]-N³-[3-(1H-imidazol-4-yl)-
propyl]guanidin werden in 40 ml 20%iger Salzsäure 10 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend
wird die salzsaure Lösung dreimal mit Ether extrahiert, im Vakuum zur Trockene eingedampft und im
Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: 0,85 g (85%) des Trihydrochlorids in Form eines hygroskopischen
amorphen Feststoffes.

C₂₁H₂₄F₂N₈ · 3HCl (507,8)

MS (FAB-Methode): m/z (rel. Int. [%]) = 399 ([M+H]⁺, 80), 232 (100), 204 (18), 109 (80), 100 (38), 95 (11).

¹H-NMR-Daten:

(DMSO-d₆, TMS als
interner Standard)

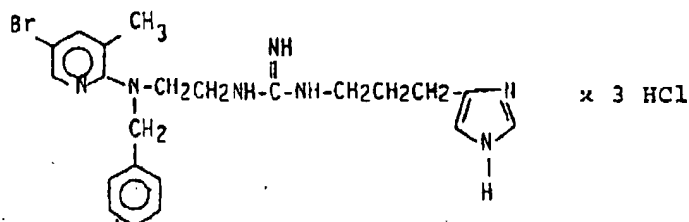
δ = 1,85 (m) 2 H,
2,35 - 2,65 (m) 2 H,
2,72 (t) 2 H,
3,0 - 3,3 (m) 4 H,
4,78 (t) 1 H,
7,16 (dd) 1 H,
7,36 (d) 2 H,
7,51 (s) 1 H,
7,62 (s) 2 H, aus-
tauschbar mit D₂O,

EP 0 448 765 A1

7,76 (dd) 1 H,
8,02 (m) 3 H, 2 H, aus-
tauschbar mit D₂O,
8,32 (dd) 1 H,
8,75 (d) 1 H,
9,05 (s) 1 H,
14,45 (breit) 1 H, aus-
tauschbar mit D₂O,
14,8 (breit) 1 H, aus-
tauschbar mit D₂O, ppm.

Beispiel 7

N¹-[2-[N-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-benzylamino]ethyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin-
trihydrochlorid



1,15 g (2,0 mmol) N¹-Benzoyl-N²-[2-[N-(5-brom-3-methylpyridin-2-yl)-benzylamino]ethyl]-N³-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin werden in 20 ml konz. Salzsäure 20 Stunden gekocht. Die wäßrige Lösung wird etwa auf die Hälfte eingoengt und mit 3 x 20 ml Diethylether extrahiert.

Danach wird die wäßrige Phase filtriert, im Vakuum zur Trockene eingedampft und noch zweimal mit jeweils 20 ml absolutem Ethanol im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0,82 g (71%) farbloser, sehr hygroskopischer Feststoff.
C₂₂H₃₁BrCl₃N₇ (579,80)

EP 0 448 785 A1

¹H-NMR-Daten:(CD₃OD, TMS als

interner Standard)

 $\delta = 1,80 - 2,18$ (m) 2 H

2,61 (s) 3 H,

2,89 (t) 2 H,

3,34 (t) 2 H,

3,60 (m) 2 H,

3,83 (m) 2 H,

4,15 (t) 2 H,

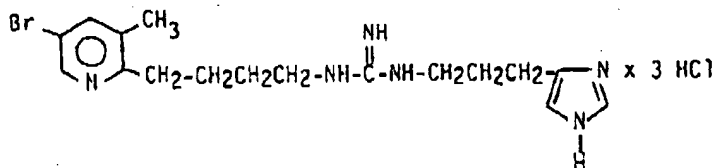
4,9 (breit) 7 H,

7,37 - 7,55 (m) 6 H,

8,84 (d) 1 H,

8,92 (d) 2 H, ppm.

Beispiel 8

N¹-[4-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)butyl]-N²[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin-trihydrochlorid

1,00 g (2 mmol) N¹-Benzoyl-N²[4-(5-brom-3-methyl-pyridin-2-yl)butyl]-N³-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin werden in 20 ml konz. Salzsäure 18 Stunden gekocht. Die nach Abkühlen auf 40 ml verdünnte wässrige Lösung wird mit 4 x 20 ml Diethylether extrahiert, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird zweimal in 20 ml absolutem Ethanol aufgenommen und eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt wird dann mit Natriummethylat in die Base überführt und an Aluminiumoxid mit Essigester/Methanol (1:1) chromatographiert. Die Hauptfraktion wird nach Eindampfen in 5 ml Wasser aufgenommen, mit 0,5 ml konz. Salzsäure versetzt und im Vakuum eingedampft. Nach abermaligem Eindampfen mit 20 ml absolutem Ethanol erhält man 0,62 g (80%) der Titelverbindung in Form eines farblosen, hygroskopischen Feststoffes.

C₁₇H₂₈BrCl₃N₆ (502,71)

¹H-NMR-Daten:(CD₃OD, TMS als

interner Standard)

 $\delta = 1,68 - 2,22$ (m) 6 H,

2,61 (s) 3 H,

2,91 (t) 2 H,

3,05 - 3,52 (m) 6H

4,95 (breit) 7 H,

7,61 (s) 1 H,

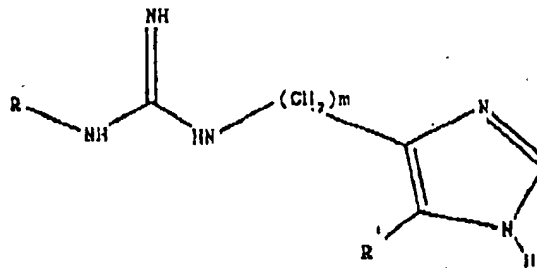
8,89 (d) 1 H,

9,10 (d) 2 H, ppm.

EP 0 448 765 A1

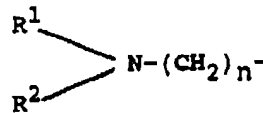
Patentanprüche

1. Verwendung von Guanidinderivaten der allgemeinen Formel II



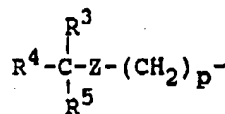
(II)

In der R die Gruppierung



bedeutet, wobei R¹ für eine unsubstituierte oder eine ein- oder zweifach mit Halogenatomen, C₁-C₃-Alkylgruppen oder C₁-C₃-Alkoxygruppen substituierte Phenylgruppe oder einen unsubstituierten oder einen ein- oder zweifach mit Halogenatomen, C₁-C₃-Alkylgruppen oder C₁-C₃-Alkoxygruppen substituierten Pyridinring steht, R² für ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₃-Alkylgruppe, eine gegebenenfalls ein- oder zweifach mit Halogenatomen, C₁-C₃-Alkylgruppen oder C₁-C₃-Alkoxygruppen substituierte Phenylgruppe, eine unsubstituierte oder ein- oder zweifach mit Halogenatomen, C₁-C₃-Alkylgruppen oder C₁-C₃-Alkoxygruppen substituierte Benzyloder Heteroarylmethylgruppe steht und n den Wert 2, 3 oder 4 hat,

oder in der R die Gruppierung



bedeutet, worin R³ für eine unsubstituierte oder ein- oder zweifach mit Halogenatomen, C₁-C₃-Alkylgruppen oder C₁-C₃-Alkoxygruppen substituierten Phenylring oder Pyridinring steht, R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls ein- oder zweifach mit Halogenatomen, C₁-C₃-Alkylgruppen oder C₁-C₃-Alkoxygruppen substituierte Phenylgruppe bedeutet, R⁵ für ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Hydroxygruppe und Z für eine Einfachbindung, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom stehen und p den Wert 2 oder 3 hat, m den Wert 2 oder 3 hat und R' ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet, sowie deren physiologisch annehmbaren Salze zur Herstellung eines Arzneimittels mit NPY-antagonistischer Wirkung.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der allgemeinen Formel II R für eine

EP 0 448 765 A1

der Gruppen

2-(Diphenylmethoxy)ethyl, 2-[Bis-(4-fluorphenyl)-methoxy]ethyl,

2-[Bis-(4-chlorphenyl)methoxy]ethyl,

3-(4-Fluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl,

5 3-(3,4-Difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl,

3-(3,5-Difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl,

3-(4-Chlorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl,

3-(3,4-Dichlorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl,

3-(4-Fluorphenyl)-3-(pyridin-3-yl)propyl,

10 2-[N-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-benzylamino]ethyl,

2-[N-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-(4-chlorbenzyl)amino]ethyl,

4-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)butyl,

3-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)propyl,

4-(5-Brom-pyridin-2-yl)butyl,

15 3-(5-Brom-pyridin-2-yl)propyl,

3-(4-Chlorphenyl)-3-phenylpropyl,

3-(4-Fluorphenyl)-3-phenylpropyl,

3,3-Bis-(4-fluorphenyl)propyl oder

3,3-Bis-(4-chlorphenyl)propyl

20 steht.

3. Verwendung von N¹-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-[(pyridin-3-yl)methylthio]ethyl]-guanidin und der physiologisch annehmbaren Salze davon für den Zweck nach Anspruch 1.

25 4. Verwendung von N¹-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N²-(3,3-diphenylpropyl)guanidin und der physiologisch annehmbaren Salze davon für den Zweck nach Anspruch 1.

5. Verwendung von N¹-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-[(pyridin-2-yl)-amino]ethyl]-guanidin und der physiologisch annehmbaren Salze davon für den Zweck nach Anspruch 1.

30 6. Verwendung von N¹-[3-[(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-amino]propyl]-N²-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-guanidin und der physiologisch annehmbaren Salze davon für den Zweck nach Anspruch 1.

7. Verwendung von N¹-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-(diphenylmethoxy)ethyl]-guanidin und der physiologisch annehmbaren Salze davon für den Zweck nach Anspruch 1.

8. Verwendung von N¹-[3-(3,5-Difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl]-N²-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-guanidin und der physiologisch annehmbaren Salze davon für den Zweck nach Anspruch 1.

40 9. Verwendung von N¹-[2-[N-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-benzylamino]ethyl]-N²-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]guanidin und der physiologisch annehmbaren Salze davon für den Zweck nach Anspruch 1.

10. Verwendung von N¹-[4-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)butyl]-N²-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-guanidin und der physiologisch annehmbaren Salze davon für den Zweck nach Anspruch 1.

45 11. Verwendung von Guanidinderivaten der allgemeinen Formel II

50

55

5



15

20



30

39

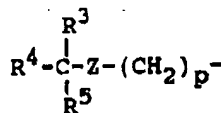


49

54

5:

oder in der R die Gruppierung



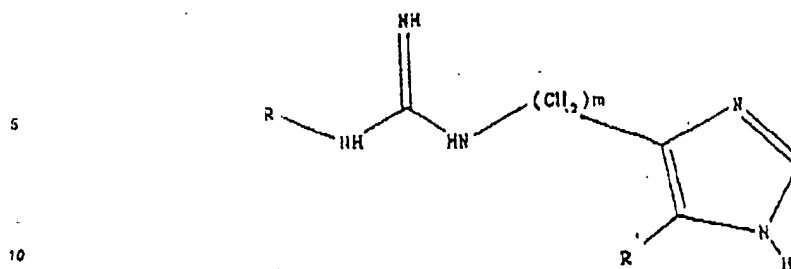
12. Verwendung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß in der allgemeinen Formel II R für eine der Gruppen

2-(Diphenylmethoxy)ethyl, 2-[Bis-(4-fluorophenyl)-methoxy]ethyl,
2-[Bis-(4-chlorophenyl)methoxy]ethyl,
3-(4-Fluorophenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl,
3-(3,4-Difluorophenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl.

EP 0 448 785 A1

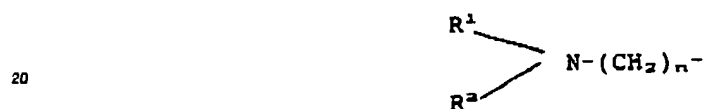
- 3-(3, 5-Difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl,
 3-(4-Chlorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl,
 3-(3, 4-Dichlorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl,
 3-(4-Fluorphenyl)-3-(pyridin-3-yl)propyl,
 2-[N-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-benzylamino]ethyl,
 2-[N-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-(4-chlorbenzyl)amino]ethyl,
 4-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)butyl,
 3-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)propyl,
 4-(5-Brom-pyridin-2-yl)butyl,
 3-(5-Brom-pyridin-2-yl)propyl,
 3-(4-Chlorphenyl)-3-phenylpropyl,
 3-(4-Fluorphenyl)-3-phenylpropyl,
 3,3-Bis-(4-fluorphenyl)propyl oder
 3,3-Bis-(4-chlorphenyl)propyl
 steht.
13. Verwendung von N¹-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-[(pyridin-3-yl)methylthio]ethyl]-guanidin und der physiologisch annehmbaren Salze davon für den Zweck nach Anspruch 11.
14. Verwendung von N¹-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N²-(3,3-diphenylpropyl)guanidin und der physiologisch annehmbaren Salze davon für den Zweck nach Anspruch 11.
15. Verwendung von N¹-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-[(pyridin-2-yl)amino]ethyl]-guanidin und der physiologisch annehmbaren Salze davon für den Zweck nach Anspruch 11.
16. Verwendung von N¹-[3-[(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)amino]propyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin und der physiologisch annehmbaren Salze davon für den Zweck nach Anspruch 11.
17. Verwendung von N¹-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-(diphenylmethoxy)ethyl]-guanidin und der physiologisch annehmbaren Salze davon für den Zweck nach Anspruch 11.
18. Verwendung von N¹-[3-(3,5-Difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin und der physiologisch annehmbaren Salze davon für den Zweck nach Anspruch 11.
19. Verwendung von N¹-[2-[N-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-benzylamino]ethyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin und der physiologisch annehmbaren Salze davon für den Zweck nach Anspruch 11.
20. Verwendung von N¹-[4-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)butyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin und der physiologisch annehmbaren Salze davon für den Zweck nach Anspruch 11.
- Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : ES, GR**
1. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels mit NPY-antagonistischer Wirkung, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Guanidinderivat der allgemeinen Formel II

EP 0 448 765 A1



(II)

15 in der R die Gruppierung



25 bedeutet, wobei R¹ für eine unsubstituierte oder eine ein- oder zweifach mit Halogenatomen, C₁-C₃-Alkylgruppen oder C₁-C₃-Alkoxygruppen substituierte Phenylgruppe oder einen unsubstituierten oder einen ein- oder zweifach mit Halogenatomen, C₁-C₃-Alkylgruppen oder C₁-C₃-Alkoxygruppen substituierten Pyridinring steht, R² für ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₃-Alkylgruppe, eine gegebenenfalls ein- oder zweifach mit Halogenatomen, C₁-C₃-Alkylgruppen oder C₁-C₃-Alkoxygruppen substituierte Phenylgruppe, eine unsubstituierte oder ein- oder zweifach mit Halogenatomen, C₁-C₃-Alkylgruppen oder C₁-C₃-Alkoxygruppen substituierte Benzyl- oder Heteroaryl-methylgruppe steht und n den Wert 2, 3 oder 4 hat,

oder in der R die Gruppierung



40 bedeutet, worin R³ für eine unsubstituierte oder ein- oder zweifach mit Halogenatomen, C₁-C₃-Alkylgruppen oder C₁-C₃-Alkoxygruppen substituierten Phenylring oder Pyridinring steht, R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls ein- oder zweifach mit Halogenatomen, C₁-C₃-Alkylgruppen oder C₁-C₃-Alkoxygruppen substituierte Phenylgruppe bedeutet, R⁵ für ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Hydroxygruppe und Z für eine Einfachbindung, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom stehen und p den Wert 2 oder 3 hat, m den Wert 2 oder 3 hat und R' ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet, oder ein physiologisch annehmbares Salz davon mit üblichen Hilfs- und Trägerstoffen vermischt.

- 50 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der allgemeinen Formel II R für eine der Gruppen
- 2-(Diphenylmethoxy)ethyl, 2-[Bis-(4-fluorphenyl)-methoxy]-ethyl,
 - 2-[Bis-(4-chlorphenyl)-methoxy]ethyl,
 - 3-(4-Fluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl,
 - 55 3-(3,4-Difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl,
 - 3-(3,5-Difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl,
 - 3-(4-Chlorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl,
 - 3-(3,4-Dichlorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl,

EP 0 448 765 A1

3-(4-Fluorphenyl)-3-(pyridin-3-yl)propyl,
 2-[N-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-benzylamino]ethyl,
 2-[N-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-(4-chlorbenzyl)amino]-ethyl,
 4-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)butyl,
 3-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)propyl,
 4-(5-Brom-pyridin-2-yl)butyl,
 3-(5-Brom-pyridin-2-yl)propyl,
 3-(4-Chlorphenyl)-3-phenylpropyl,
 3-(4-Fluorphenyl)-3-phenylpropyl,
 3,3-Bis-(4-Fluorphenyl)propyl oder
 3,3-Bis-(4-chlorphenyl)propyl
 steht.

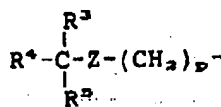
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Guanidinderivat N¹-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-[(pyridin-3-yl)methylthio]ethyl]-guanidin oder ein physiologisch annehmbares Salz davon verwendet.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Guanidinderivat N¹-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N²-(3,3-diphenylpropyl)guanidin oder ein physiologisch annehmbares Salz davon verwendet.
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Guanidinderivat N¹-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-[(pyridin-2-yl)-amino]ethyl]-guanidin oder ein physiologisch annehmbares Salz davon verwendet.
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Guanidinderivat N¹-[3-[(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)amino]propyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin oder ein physiologisch annehmbares Salz davon verwendet.
7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Guanidinderivat N¹-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-(diphenylmethoxy)ethyl]-guanidin oder ein physiologisch annehmbares Salz davon verwendet.
8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Guanidinderivat N¹-[3-(3,5-Difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin oder ein physiologisch annehmbares Salz davon verwendet.
9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Guanidinderivat N¹-[2-[N-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-benzylamino]ethyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin oder ein physiologisch annehmbares Salz davon verwendet.
10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Guanidinderivat N¹-[4-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)butyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin oder ein physiologisch annehmbares Salz davon verwendet.
11. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung des Bluthochdruckes, dadurch gekennzeichnet, daß man Guanidinderivate der allgemeinen Formel II

RNC(=N)NCC1=CC=C(N)C=C1R

(II)

$$\begin{array}{c} R^1 \\ \diagdown \\ N-(CH_2)_n \\ \diagup \\ R^2 \end{array}$$

oder in der R die Gruppierung



12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch **gekennzeichnet**, daß in der allgemeinen Formel II R für eine der Gruppen

- 2-(Diphenylmethoxy)ethyl, 2-[Bis-(4-fluorphenyl)-methoxy]-ethyl,
- 2-[Bis-(4-chlorphenyl)methoxy]ethyl,
- 3-(4-Fluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl,
- 3-(3,4-Difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl,
- 3-(3,5-Difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl,
- 3-(4-Chlorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl,

EP 0 448 765 A1

- 3-(3,4-Dichlorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl,
3-(4-Fluorphenyl)-3-(pyridin-3-yl)propyl,
2-[N-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-benzylamino]ethyl,
2-[N-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-(4-chlorbenzyl)amino]-ethyl,
5 4-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)butyl,
3-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)propyl,
4-(5-Brom-pyridin-2-yl)butyl,
3-(5-Brom-pyridin-2-yl)propyl,
3-(4-Chlorphenyl)-3-phenylpropyl,
10 3-(4-Fluorphenyl)-3-phenylpropyl,
3,3-Bis-(4-fluorphenyl)propyl oder
3,3-Bis-(4-chlorphenyl)propyl
steht.
- 15 13. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß man als Guanidinderivat N¹-[3-(1H-
imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-(pyridin-3-yl)methylthio]-ethyl-guanidin oder ein physiologisch annehmba-
res Salz davon verwendet.
- 20 14. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß man als Guanidinderivat N¹-[3-(1H-
imidazol-4-yl)propyl]-N²-(3,3-diphenylpropyl)guanidin oder ein physiologisch annehmbares Salz davon
verwendet.
- 25 15. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß man als Guanidinderivat N¹-[3-(1H-
imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-(pyridin-2-yl)amino]ethyl-guanidin oder ein physiologisch annehmbares
Salz davon verwendet.
- 30 16. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß man als Guanidinderivat N¹-[3-[(5-Brom-
3-methyl-pyridin-2-yl)amino]propyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin oder ein physiologisch an-
nehmbares Salz davon verwendet.
- 35 17. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß man als Guanidinderivat N¹-[3-(1H-
imidazol-4-yl)propyl]-N²-[2-(diphenylmethoxy)ethyl]-guanidin oder ein physiologisch annehmbares Salz
davon verwendet.
- 40 18. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß man als Guanidinderivat N¹-[3-(3,5-
Difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl]-N²-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl)-guanidin oder ein physiologisch an-
nehmbares Salz davon verwendet.
- 45 19. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß man als Guanidinderivat N¹-[2-[N-(5-
Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-benzylamino]ethyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin oder ein physio-
logisch annehmbares Salz davon verwendet.
- 50 20. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß man als Guanidinderivat N¹-[4-(5-Brom-3-
methyl-pyridin-2-yl)butyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-guanidin oder ein physiologisch annehmbares
55 Salz davon verwendet.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT,
der nach Regel 46 des Europäischen Patent-
Übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt

Nummer der Anmeldung

EP 90 10 6200

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
D, X	EP-A-0 199 845 (HEUMANN PHARMA GmbH & CO.) * Seite 1; Seite 18, Zeile 21 - Seite 19; Beispiel 17; Ansprüche * & DE-A-3 528 214 & DE-A-3 528 215 & DE-A-3 512 084 --	11-20	A 61 K 31/415 A 61 K 31/44
D, X	EP-A-0 262 448 (HEUMANN PHARMA GmbH & CO.) * Seite 3, Zeilen 1-11; Seite 11, Zeile 39 - Seite 12, Zeile 25; Beispiel 18; Ansprüche * & DE-A-3 631 334 -- ./.	11-20	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 4)
			A 61 K
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
<p>Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage angeführter Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche: 11-20 Unvollständig recherchierte Patentansprüche: 1-10 Nicht recherchierte Patentansprüche: 1-10 Grund für die Beschränkung der Recherche:</p> <p>NPY-antagonistische Wirkung ist keine spezifische therapeutische Anwendung (GR 01/83, Offiz. Z. EPA 3/1985, S. 64-70), sondern ein Wirkungsmechanismus. Nur die Verwendung von Guanidinderivaten der allgemeinen Formel II zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung des Bluthochdruckes wurde recherchiert.</p>			
Recherchanort THE HAGUE		Abschlußdatum der Recherche 12-11-1990	
		Prüfer ORVIZ DIAZ	
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichttechnische Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			

Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 90 10 6200

-2-

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	bezieht sich auf	
X	<p>ARCH. PHARM. (WEINHEIM), Band 321, 1988, Seiten 415-418, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, DE; A. BUSCHAUER: "Synthese positiv inotroper Substanzen: Imidazolyl-propylguanidine mit pyridin-partialstruktur"</p> <p>* Insgesamt *</p>	11-20	
X	<p>J. MED. CHEM., Band 32, 1989, Seiten 1963-1970, American Chemical Society; A. BUSCHAUER: "Synthesis and in vitro pharmacology of arpromidine and related phenyl(pyridylalkyl) guanidines, a potential new class of positive inotropic drugs"</p> <p>* Insgesamt *</p>	11-20	<p>RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 4)</p>



⑩ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offnungsschrift
⑬ DE 43 01 452 A 1

⑮ Int. Cl.⁸:
C 07 C 279/12
A 61 K 31/196
C 07 C 277/08

⑰ Aktenzeichen: P 43 01 452.6
⑱ Anmeldetag: 20. 1. 93
⑳ Offenlegungstag: 21. 7. 94

DE 43 01 452 A 1

⑦ Anmelder:

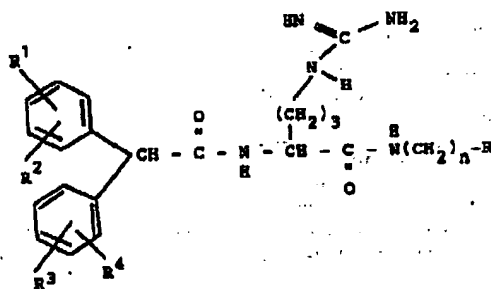
Dr. Karl Thomae GmbH, 88400 Biberach, DE

⑧ Erfinder:

Rudolf, Klaus, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach, DE;
Eberlein, Wolfgang, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach,
DE; Engel, Wolfgang, Dipl.-Chem. Dr., 88400
Biberach, DE; Mihm, Gerhard, Dipl.-Chem. Dr., 88400
Biberach, DE; Doode, Henri, Dr., 88447 Warthausen,
DE; Wieland, Heike Andrea, Dipl.-Biol. Dr., 88400
Biberach, DE; Willim, Klaus-Dieter, 88454
Schweinhausen, DE; Krause, Jürgen, Dipl.-Chem.
Dr., 88447 Warthausen, DE; Dollinger, Horst,
Dipl.-Chem. Dr., 88218 Ingelheim, DE; Esser, Franz,
Dipl.-Chem. Dr., 88218 Ingelheim, DE;
Schnorrenberg, Gerd, Dipl.-Chem. Dr., 55435
Gau-Algesheim, DE

⑨ Aminosäurederivate, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung

⑩ Die Erfindung betrifft neue Aminosäurederivate der allgemeinen Formel



In der
R und R¹ bis R⁴ wie im Anspruch 1 definiert sind, deren
Diastereomere, deren Enantiomere und deren Salze, insbe-
sondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorga-
nischen oder organischen Säuren oder Basen, welche
wertvolle blutdrucksenkende Wirkstoffe darstellen, diese
Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung
und Verfahren zu ihrer Herstellung.

DE 43 01 452 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

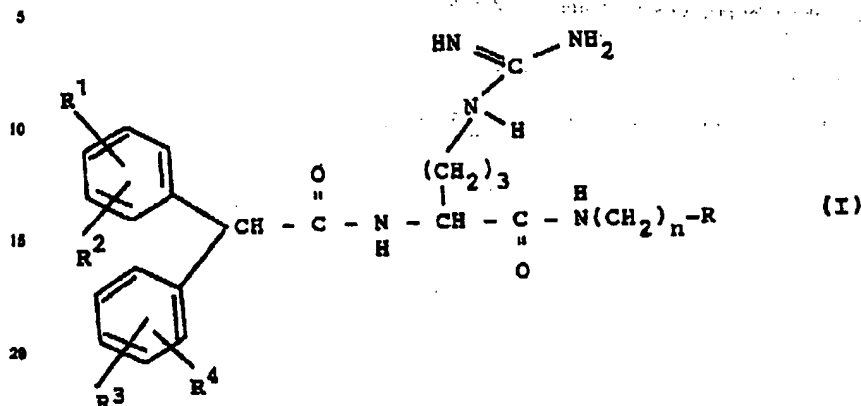
BUNDESDRUCKEREI 05. 94 406 028/347

9/46

DE 43 01 452 A1

Beschreibung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Aminosäurederivate der allgemeinen Formel



25 deren Diastereomere und Enantiomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle blutdrucksenkende Wirkstoffe darstellen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

n die Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4,

30 R^1 bis R^4 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, Trifluormethyl-, Alkyl-, Alkoxy- oder Trifluormethoxygruppen,

R eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, welche durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, Alkyl-, Phenyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Phenylalkoxy-, Alkylcarbonyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylsulfonylamino-, Alkylcarbo-

35 nylamino-, Alkoxy-carbonylamino-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkylcarboxyloxy-, Alkylsulfonyloxy-, Hydroxymethyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl-, Cyanamino-, Aminocarbonylamino-, Dialkylaminocarbonylamino- oder $NH_2-C(=N-CN)-NH$ -Gruppen

40 mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Imino-

gruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom enthält, oder eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die 1 oder 2 Stickstoffatome enthält, wobei die vorstehend erwähnten heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffge-

45 rüst durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylalkylgruppe substituiert und sowohl die 5-gliedrigen als auch die 6-gliedrigen heteroaromatischen Ringe jeweils benzokondensiert und

50 zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxy-, Phenyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkanoylamino-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Fluormethyl-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Alkanoyl-, Amino-

sulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe monosubstituiert oder durch Fluor-, Brom-

oder Chloratome, durch Methyl-, Methoxy- oder Hydroxygruppen disubstituiert sein können,

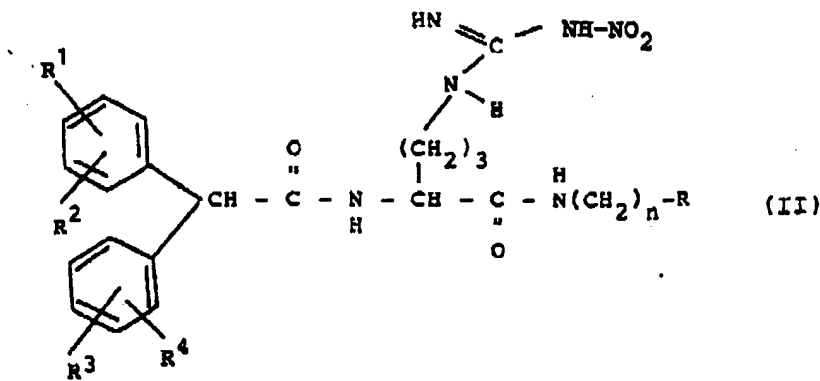
eine Phenylgruppe, die durch einen [1,5-Dihydro-2,4(3H)-dioxo-imidazol-3-yl]alkyl- oder [Dihydro-3,5(4H)-dioxo-3H-1,2,4-triazol-4-yl]alkyl-Rest substituiert ist, wobei der Imidazol- und Triazolteil zusätzlich durch 1 oder 2

Phenylreste substituiert sind.

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I durch Reduktion einer

Verbindung der allgemeinen Formel

DE 43 01 452 A1



in der

R und R' bis R⁴ wie eingangs definiert sind.

Die Reduktion wird vorzugsweise mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle und in einem Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Essigsäureäthylester oder Eisessig, gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 55°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch bei 3 bis 5 bar, durchgeführt.

Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I können, falls sie als Diastereomeren-Gemische vorliegen, in ihre Diastereomeren nach bekannten Methoden, z. B. durch Kristallisation oder Chromatographie, aufgetrennt werden. Gegebenenfalls erhaltene Racemate lassen sich nach gängigen Methoden der Racematspaltung in die zugrundeliegenden Enantiomeren auftrennen.

Des weiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I, insbesondere für pharmazeutische Anwendungen in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxylgruppe enthalten, gegebenenfalls anschließend in ihre Additionssalze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Additionssalze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniak, Cyclohexylamin, Dicyclohexylamin, Äthanolamin, Diäthanolamin und Triäthanolamin in Betracht.

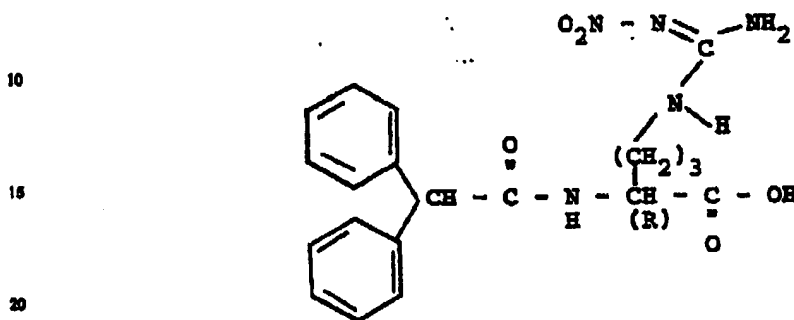
Die neuen Verbindungen und deren Salze besitzen NPY-antagonistische Eigenschaften und eignen sich somit zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, z. B. zur Behandlung des Bluthochdrucks, von coronaren Herzkrankheiten sowie der Obesitas.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I lassen sich, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z. B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder mit geeigneten Gemischen davon, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen einarbeiten.

Das nachfolgende Beispiel soll die Erfindung näher erläutern:

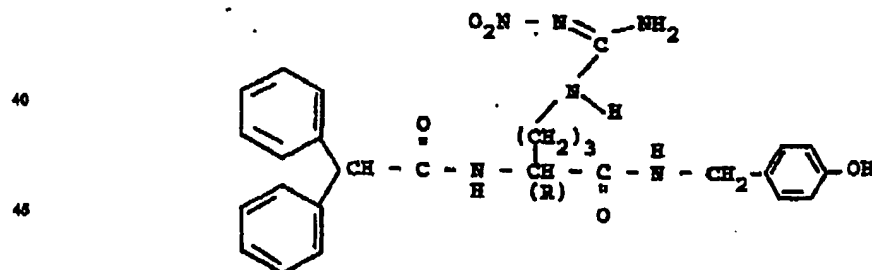
DE 43 01 452 A1

Beispiel 1.

N²-(Diphenylacetyl)-N-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-D-argininamida) N²-(Diphenylacetyl)-D-Arg(NO₂)-OH der Formel

20 ml einer 1-molaren wässrigen Natriumhydroxidlösung werden zu einer Lösung von 2,2 g (0,01 Mol) H-D-Arg(NO₂)-OH in 40 ml Tetrahydrofuran gegeben. Zu der gerührten und auf 5 bis 10°C gekühlten Lösung werden 2,3 g (0,01 Mol) Diphenylacetylchlorid zugetropft. Nach einstündigem Rühren wird das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand mit Wasser aufgenommen. Die wässrige Lösung wird durch Zugabe von 1N Salzsäure auf einen pH von 6,5 gestellt und der so erhaltene Niederschlag anschließend in Essigester gelöst. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck abdestilliert und der Rückstand aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 3,5 g, weiße Kristalle,
Schmelzpunkt: 132–135°C.

b) N²-(Diphenylacetyl)-D-Arg(NO₂)-NHCH₂C₆H₄OH (p) der Formel

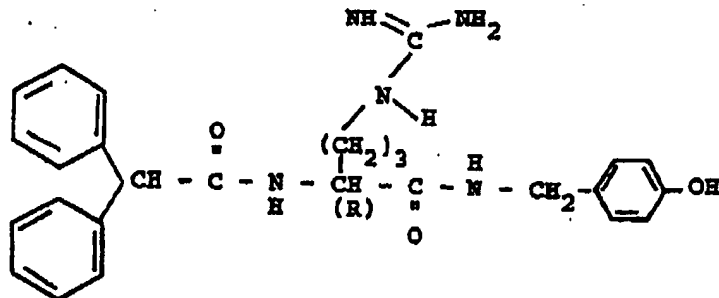
0,62 g (0,0015 Mol) Diphenylacetyl-D-Arg(NO₂)-OH werden in 50 ml Acetonitril gelöst und die Lösung bei einer Temperatur von 10°C mit 0,48 g (0,0015 Mol) 2-[(1H)-Benzotriazol-1-yl]-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TBTU) behandelt. Nach 30 minütigem Rühren dieser Lösung wird anschließend eine Lösung von 0,25 g (0,0018 Mol) 4-Hydroxybenzylamin in 30 ml Dimethylformamid zugegeben und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt und der erhaltene Rückstand in 20 ml Wasser aufgenommen, wobei der unlösliche Anteil mit Essigester extrahiert wird. Die Extrakte werden vereinigt, das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und der so erhaltene Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel; Essigester/Methanol 7 : 3).

Ausbeute: 250 mg (20% der Theorie),

Schmelzpunkt: 173–175°C

Massenspektrum: M⁺ 519

DE 43 01 452 A1

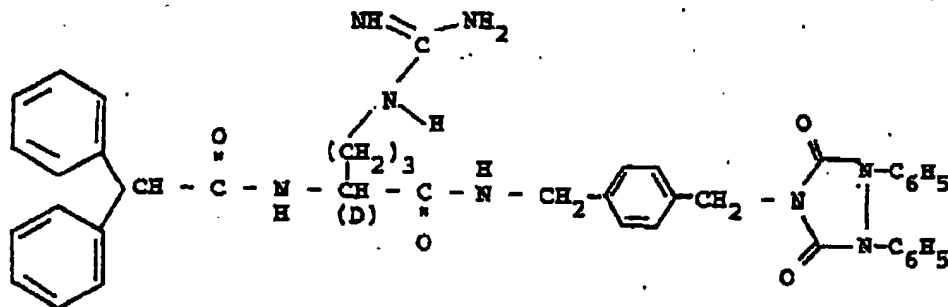
c) N²-(Diphenylacetyl)-N-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-D-argininamid der Formel

Eine Mischung von 200 mg (0,00039 Mol) N²-(Diphenylacetyl)-D-Arg(NO₂)-NHCH₂C₆H₄OH (p), 0,6 g Palladium-Kohle und 30 ml 60-%ige Essigsäure wird bei einem Wasserstoffdruck von 5 bar während einer Stunde bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingedunstet. Der feste Rückstand wird mit Wasser aufgenommen und die wässrige Phase durch Zugabe von gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert. Der so erhaltene Niederschlag wird in einer Mischung von Essigester/Methanol (1 : 1) aufgenommen. Nach Entfernung des Lösungsmittels werden 150 mg (80% der Theorie) des gewünschten Produktes erhalten.

Schmelzpunkt: 152 – 154°C (Aceton).

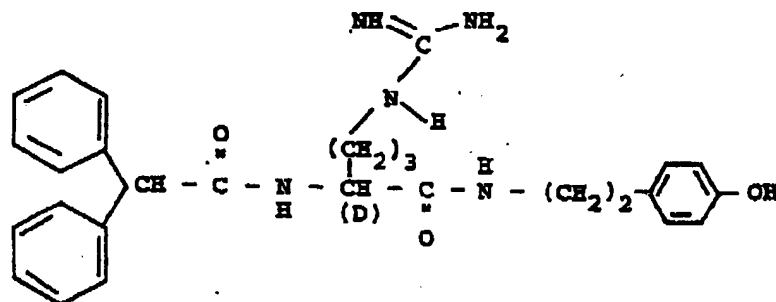
Analog dem vorstehenden Beispiel erhält man folgende Verbindungen:

N²-(Diphenylacetyl)-N-[[4-[(dihydro-3,5(4H)-dioxo-1,2-diphenyl-3H-1,2,4-triazol-4-yl)methyl]phenylmethyl]-D-argininamid der Formel



(M+H)⁺ = 723

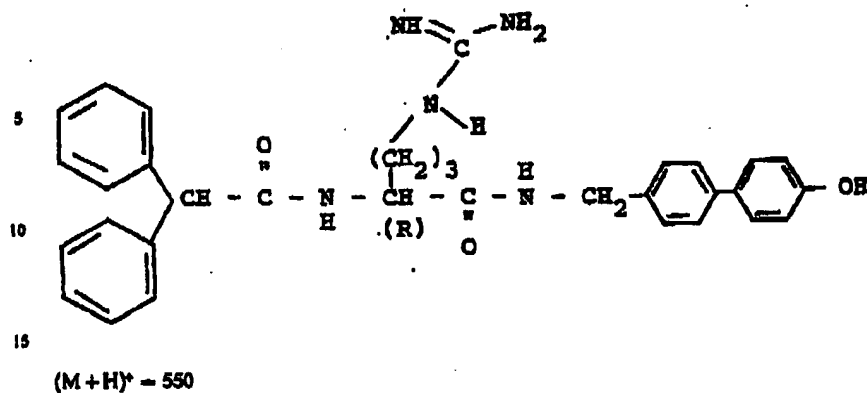
N²-(Diphenylacetyl)-N-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]-D-argininamid der Formel



(M+H)⁺ = 488

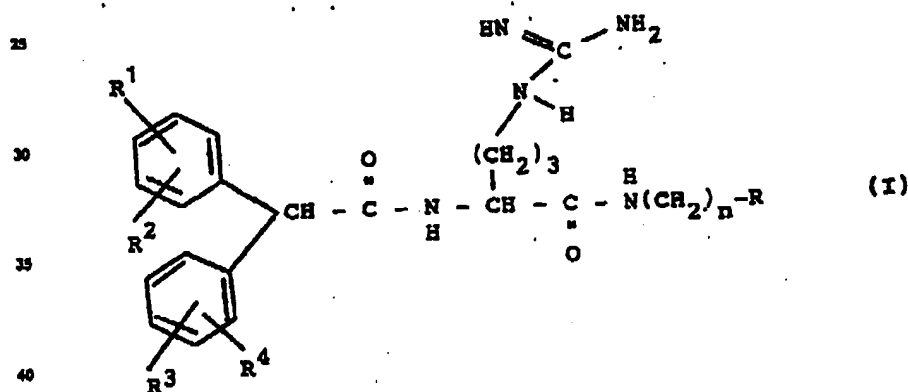
N²-(Diphenylacetyl)-N-[(4'-hydroxy-4-biphenyl)methyl]-D-argininamid der Formel

DE 43 01 452 A1



Patentansprüche

1. Neue Aminosäurederivate der allgemeinen Formel



in der

n die Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4,

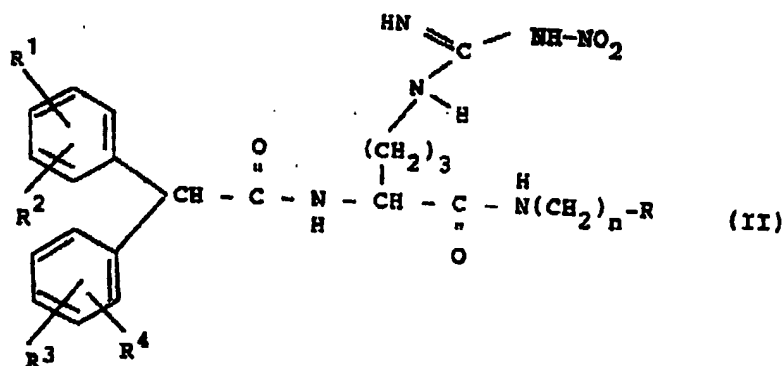
R¹ bis R⁴, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, Trifluormethyl-, Alkyl-, Alkoxy- oder Trifluormethoxygruppen,R eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, welche durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, Alkyl-, Phenyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Phenylalkoxy-, Alkylcarbonyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylsulfonylamino-, Alkylcarbonylamino-, Alkoxy-carbonylamino-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkylcarbonyloxy-, Alkylsulfonyloxy-, Hydroxymethyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl-, Cyanamino-, Aminocarbonylamino-, Dialkylaminocarbonylamino- oder NH₂-C(=N-CN)-NH-Gruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatome oder eine Iminogruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom enthält, oder eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die 1 oder 2 Stickstoffatome enthält, wobei die vorstehend erwähnten heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylalkylgruppe substituiert und sowohl die 5-gliedrigen als auch die 6-gliedrigen heteroaromatischen Ringe jeweils benzokondensiert und zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxy-, Phenyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkanoylamino-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Fluormethyl-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Alkanoyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe mono-substituiert oder durch Fluor-, Brom- oder Chloratome, durch Methyl-, Methoxy- oder Hydroxygruppen disubstituiert sein können,

eine Phenylgruppe, die durch einen [1,5-Dihydro-2,4(3H)-dioxo-imidazol-3-yl]alkyl- oder [Dihydro-3,5(4H)-dioxo-3H-1,2,4-triazol-4-yl]alkyl-Rest substituiert ist, wobei der Imidazol- und Triazolteil zusätzlich durch 1 oder 2 Phenylreste substituiert sind, bedeuten, deren Diastereomere, deren Enantiomere und deren Salze.

DE 43 01 452 A1

2. N²-(Diphenylacetyl)-N-((4-hydroxyphenyl)methyl)-D-argininamid und deren Salze.
 3. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2.
 4. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 3 neben einem oder mehreren inerten Trägerstoffen.
 5. Arzneimittel gemäß Anspruch 4 zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen und der Obesitas.
 6. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe eingearbeitet wird.
 7. Verwendung einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 4.
 8. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der
 R und R¹ bis R⁴ wie in den Ansprüchen 1 oder 2 definiert sind, reduziert wird und
 gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung in ihre Diastereomeren aufgetrennt wird
 und/oder
 ein so erhaltenes Racemat in die zugrundeliegenden Enantiomeren aufgetrennt wird und/oder
 eine so erhaltene Verbindung in ihre Salze mit anorganischen Säuren oder Basen übergeführt wird.